

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 c, 63/60
C 07 c, 103/56
C 07 c, 103/60
C 07 c, 69//76
A 61 k, 27/00

52

Deutsche Kl.:

12 o, 21
30 h, 2/36

Behördeneigentum

10

11

Offenlegungsschrift 2 205 732

21

Aktenzeichen: P 22 05 732.5

22

Anmeldetag: 8. Februar 1972

43

Offenlegungstag: 16. August 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Neue 4-(4-Biphenyl)-butensäure-Derivate

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Engel, Wolfhard, Dipl.-Chem. Dr.;
Seeger, Ernst, Dipl.-Chem. Dr.; Teufel, Helmut, Dipl.-Chem. Dr.;
Engelhardt, Günther, Dr.; 7950 Biberach

DT 2 205 732

2205732

Case 5/526

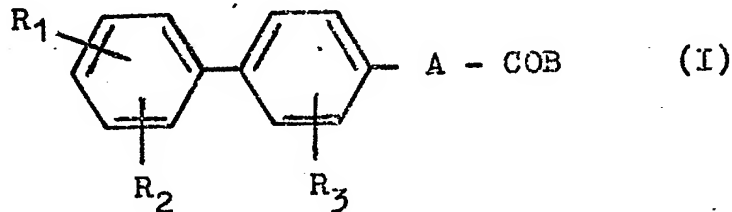
Dr.Bu./Kp.

DR. KARL THOMAE GMBH., BIBERACH AN DER RISS

=====

Neue 4-(4-Biphenylyl)-butensäure-Derivate

Die Erfindung betrifft neue 4-(4-Biphenylyl)-3-und-2-butensäure-Derivate der allgemeinen Formel I,



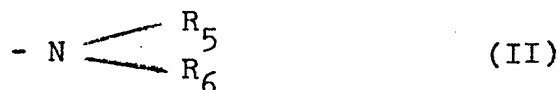
in der

R_1 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Halogenatome,

R_2 ein Halogenatom, die Nitro- oder Cyangruppe oder eine gegebenenfalls durch einen aliphatischen Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe oder ein Wasserstoffatom, falls R_3 ein Halogenatom bedeutet,

A die bivalenten Reste $-C \overset{R_4}{=CH}-CH_2-$ oder $-CH \overset{R_4}{=CH}-CH=CH-$, wobei R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen darstellt, und

B die Hydroxygruppe, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen basischen Rest der allgemeinen Formel II,



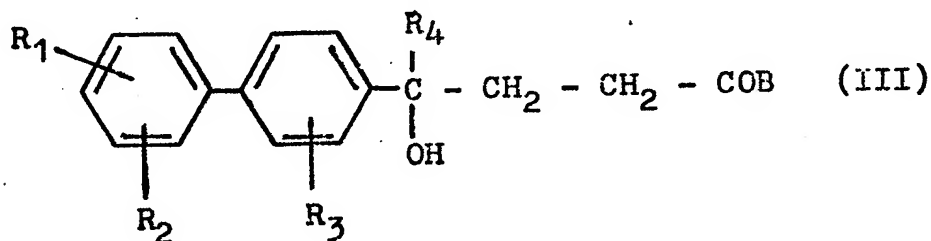
in der

R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder einer der Reste R_5 oder R_6 einen Hydroxyphenylrest und der andere dieser Reste ein Wasserstoffatom darstellen, bedeuten, sowie deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen, falls B die Hydroxygruppe darstellt, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

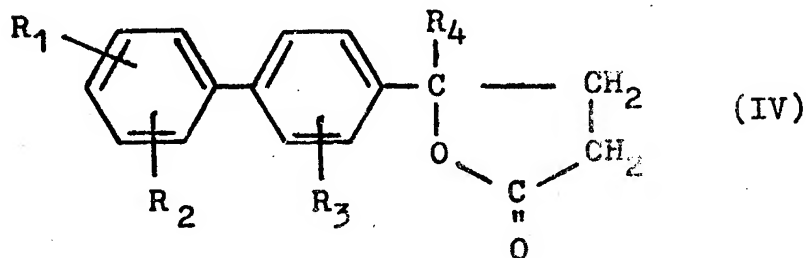
Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I und deren Salze mit anorganischen oder organischen Basen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine sehr gute antiphlogistische Wirkung.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden Verfahren herstellen:

- a.) Herstellung der freien Säuren der allgemeinen Formel I:
Erhitzen von 4-(4-Biphenyl)-4-hydroxybuttersäuren, deren Salzen, Estern oder Amiden der allgemeinen Formel III,



oder deren Lactonen der allgemeinen Formel IV,



2205732

in denen

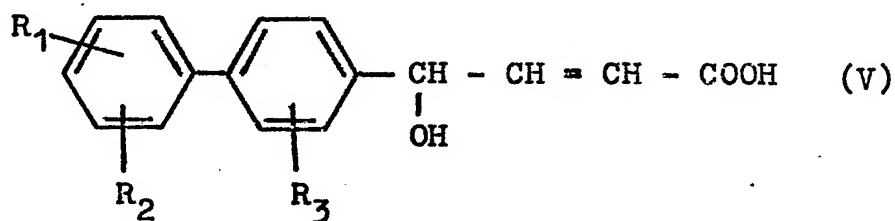
R_1 bis R_4 und B wie oben definiert sind, in Gegenwart von halogenwasserstoffsäuren Salzen tertiärer organischer Basen unter Abspaltung von Wasser.

Die Wasserabspaltung erfolgt bei Temperaturen zwischen 140 und 200°C. In einigen Fällen ist es von Vorteil, wenn man in Gegenwart eines inerten, hochsiedenden Lösungsmittels, wie zum Beispiel Tetralin, arbeitet. Als tertiäre organische Basen dienen beispielsweise Pyridin, Alkylpyridine, N,N-Dialkylaniline, N-Alkylpiperidine. Besonders bewährt hat sich Pyridin-hydrochlorid. Als Halogenwasserstoffsäuren seien zum Beispiel Salzsäure und Bromwasserstoffsäure genannt.

Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV zu den 4-(4-Biphenylyl)-3- bzw. -2-butensäuren der allgemeinen Formel I war nicht vorhersehbar, da sich normalerweise unter ähnlichen Bedingungen aus Verbindungen der allgemeinen Formel III nur Lactone der allgemeinen Formel IV bilden.

b.) Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 und R_3 wie eingangs erwähnt definiert sind, R_2 die eingangs erwähnten Bedeutungen mit Ausnahme der einer Nitro- oder Cyangruppe besitzt, A die $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und B die Hydroxylgruppe bedeuten:

Behandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel V,



in der

R_1 und R_3 wie oben erwähnt definiert sind und R_2 die eingangs erwähnten Bedeutungen mit Ausnahme der einer Cyangruppe besitzt, mit Säuren und Zink oder amalgamiertem Zink.

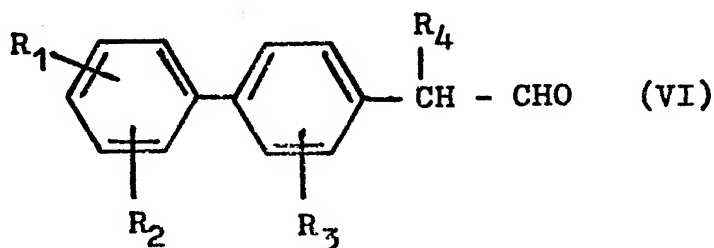
2205732

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C durchgeführt; hierbei wird eine gegebenenfalls vorhandene Nitrogruppe zur Aminogruppe mitreduziert.

Es ist außerordentlich überraschend, daß hierbei die Säuren der allgemeinen Formel I in sehr guten Ausbeuten entstehen und nicht die entsprechenden Buttersäuren, wie zu erwarten gewesen wäre. Es wurde nämlich einerseits gefunden (siehe deutsches Bundespatent/deutsche Patentanmeldung Nr. P 21 12 716.27), daß sich unter der Einwirkung von Mineralsäuren 4-(4-Biphenyl)-4-hydroxy-crotonsäuren der obigen allgemeinen Formel V zu 4-(4-Biphenyl)-4-oxo-buttersäuren isomerisieren und andererseits (siehe deutsches Bundespatent...../deutsche Patentanmeldung Nr. P 21 12 840.57), daß sich 4-(4-Biphenyl)-4-oxo-buttersäuren beispielsweise nach der Methode von Clemmensen, also mit amalgamiertem Zink in Gegenwart von Salzsäure, zu den entsprechenden 4-(4-Biphenyl)-buttersäuren reduzieren lassen.

Nach den vorstehend beschriebenen Verfahren a und b entstehen im allgemeinen als Hauptprodukte trans-3-Butensäuren neben geringeren Mengen an cis-3-Butensäuren und trans-2-Butensäuren. Die so erhaltenen Gemische lassen sich in einfacher Weise, zum Beispiel säulenchromatographisch oder durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln, trennen. Beispielsweise sind unter trans-3-Butensäuren solche Verbindungen zu verstehen, bei denen die Biphenylgruppe und der die Carboxylgruppe tragende Rest bezüglich der olefinischen Doppelbindung trans-ständig sind.

c.) Kondensation von Aldehyden der allgemeinen Formel VI,



in der

R_1 bis R_4 wie eingangs definiert sind, mit Malonsäure oder deren Estern in Gegenwart saurer oder schwach basischer Katalysatoren und gegebenenfalls anschließende saure Verseifung und/oder Decarboxylierung der erhaltenen Zwischenprodukte, wobei die freien Säuren der allgemeinen Formel I, in der

A die $\overset{R_4}{\underset{|}{-CH-CH=CH-}}$ Gruppen darstellt, entstehen.

Setzt man jedoch Malonsäure mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI in Gegenwart von Pyridin und Piperidin zunächst bei Raumtemperatur, später bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Pyridins um, so gehen die primär entstehenden Säuren der allge-

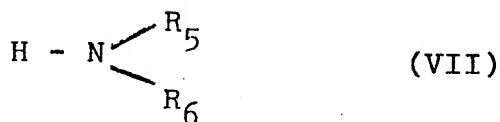
meinen Formel I, in der A die $\overset{R_4}{\underset{|}{-CH-CH=CH-}}$ Gruppe darstellt, ganz oder teilweise in solche Säuren der allgemeinen Formel I über, in

der A die $\overset{R_4}{\underset{|}{-C=CH-CH_2-}}$ Gruppe bedeutet. Zuverlässiger erreicht man diese Überführung bzw. Isomerisierung durch Erwärmen der primär entstandenen Säuren mit starken Alkalien. Bevorzugt werden die Einwirkung von Kalium-tert.butylat in trockenem tert. Butanol und das Erhitzen mit hochprozentiger wässriger Natron- oder Kalilauge in Pyridin, wobei man besonders reine Endprodukte erhält, wenn man unter Schutzgas arbeitet.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Bedeutung einer Alkoxygruppe hat, erhält man mittels der gebräuchlichen Veresterungsmethoden durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B die Hydroxygruppe ist, zum Beispiel mit einem Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder durch Einwirkung von Chlorkohlensäureestern, wobei spontan unter Abspaltung von Kohlendioxid die Ester der allgemeinen Formel I entstehen.

Werden dagegen Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünscht, in der B den Rest $-N\begin{smallmatrix} R_5 \\ \diagup \\ R_6 \end{smallmatrix}$ bedeutet, wobei R_5 und R_6 wie eingangs erwähnt definiert sind, so setzt man Verbindungen der allgemeinen

Formel I, in der B entweder ein Halogenatom ist, zum Beispiel ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Alkoxygruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel VII,



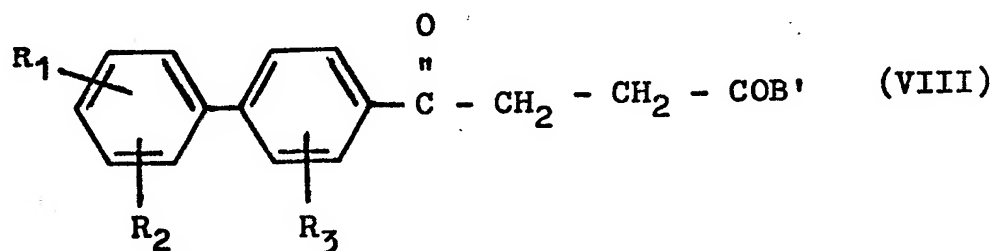
um.

Entstehen nach den oben erwähnten Verfahren Gemische von cis- und trans-3- und 2-Butensäuren, so können diese Gemische in einfacher Weise in ihre Komponenten aufgetrennt werden. Die fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln hat sich am besten bewährt.

Durch alkalische Hydrolyse läßt sich eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der Rest R_2 eine Acylaminogruppe bedeutet, leicht in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführen, in der der Rest R_2 die Aminogruppe darstellt, zum Beispiel durch Erwärmen mit Alkalilauge.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich gewünschtenfalls nach an sich bekannten Methoden in ihre physiologisch verträglichen Salze überführen, zum Beispiel in die Alkali- oder Erdalkalisalze oder in Salze mit organischen Basen. Als organische Basen können zum Beispiel Cyclohexylamin, Isobutylamin, Morpholin, Äthanolamin, Diäthanolamin oder Dimethylaminoäthanol verwendet werden.

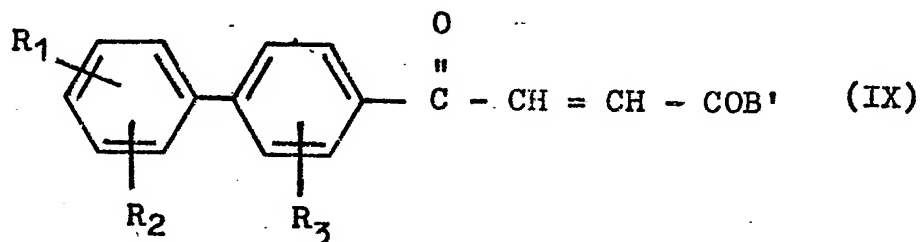
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III, in der R_4 ein Wasserstoffatom und B die Hydroxygruppe oder eine Alkoxygruppe bedeutet, lassen sich durch Reduktion einer 4-(4-Biphenylyl)-4-oxobuttersäure der allgemeinen Formel VIII,



in der

R_1 bis R_3 wie eingangs erwähnt definiert sind und B' die Hydroxy- oder eine Alkoxygruppe darstellt, mittels Natriumborhydrid, vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Äthanol, bei Temperaturen zwischen 0° und 45°C herstellen.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII erhält man zum Beispiel durch katalytische Hydrierung von 4-(4-Biphenylyl)-4-oxo-croton-säuren oder deren Estern der allgemeinen Formel IX,



in der

R_1 bis R_3 und B' die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, in Gegenwart von Katalysatoren wie Raney-Nickel oder Palladium auf Bariumsulfat und in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Äthanol oder Essigester. Die katalytische Hydrierung wird gewöhnlich bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 atm und bei einer Temperatur zwischen 0° und 60°C durchgeführt.

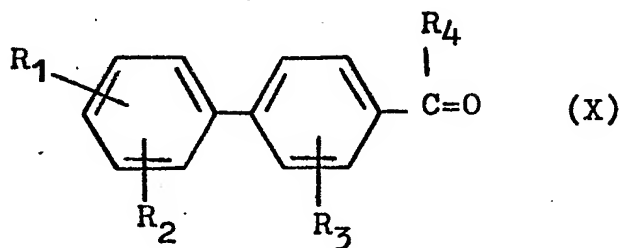
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IX lassen sich durch Kondensation von entsprechend substituierten Biphenylmethylketonen mit Glyoxylsäurehydrat in Gegenwart einer Säure, z.B. von Ameisensäure oder Essigsäure, herstellen.

Die 4-Hydroxybuttersäuren der allgemeinen Formel III gehen in Gegenwart von Mineralsäuren leicht in ihre Lactone der allgemeinen Formel IV über.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III, in der R_1 bis R_3 mit Ausnahme der Nitrogruppe wie eingangs definiert sind, R_4 einen Alkylrest und B die Hydroxygruppe bedeutet, werden aus entsprechend substituierten Lactonen der allgemeinen Formel IV erhalten. Diese werden ihrerseits durch Kondensation eines Bernstein-

2205732

säureesters mit einem entsprechend substituierten 4-Biphenyl-alkylketon der allgemeinen Formel X,

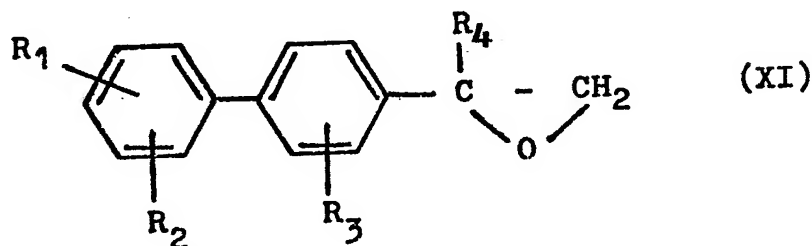


in der

R_1 bis R_4 wie eingangs definiert sind, in Gegenwart eines Alkali-alkoholats und anschließende Verseifung und Decarboxylierung des entstehenden Halbesters dargestellt (vgl. W.S. Johnson, G.H. Daub, Org. Reactions 6, 1 (1951)).

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V erhält man beispielsweise aus den 4-(4-Biphenylyl)-4-oxo-crotonsäuren der allgemeinen Formel IX durch Reduktion mit Natriumborhydrid in wässrig-alkalischem Medium.

Die Aldehyde der allgemeinen Formel VI gewinnt man beispielsweise durch Glycidester-Kondensation nach Darzens-Erlenmeyer-Claisen (vgl. H. Krauch und W. Kunz, Namenreaktionen der organischen Chemie, 1. Auflage, S. 112, Dr. Alfred Hüthig - Verlag GmbH, Heidelberg 1961) oder, falls R_4 ein Alkylrest ist, durch Isomerisierung von Oxiranen der allgemeinen Formel XI,



in Gegenwart von Bortrifluoridätherat. Die Oxirane der allgemeinen Formel XI entstehen beispielsweise bei der Einwirkung von Dimethylsulfoniummethyldid auf Ketone der allgemeinen Formel X. Wie bereits eingangs erwähnt, besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere neben einer analgetischen Wirkung eine sehr gute antiphlogistische Wirkung, wobei sich diese durch eine länger anhaltende konstante Wirkungsstärke gegenüber anderen bekannten Antiphlogista auszeichnen.

Die Prüfung auf antiphlogistische Wirkung erfolgte beispielsweise an folgenden Verbindungen

A = trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-cyclohexylaminsalz,

B = trans-4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure,

C = trans-4-(2'-Amino-4-biphenylyl)-3-butensäure-cyclohexylaminsalz,

D = trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid,

E = trans-4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid,

F = cis-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-cyclohexylaminsalz,

G = trans-4-(3'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure-cyclohexylaminsalz,

H = trans-4-(2-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure-cyclohexylaminsalz und

I = trans-4-(2-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-cyclohexylaminsalz

nach oraler Gabe, als antiexsudative Wirkung gegenüber dem Kaolin-Ödem der Rattenhinterpfote (siehe Hillebrecht in Arzneimittelforschung 4, 607-614 (1954)). Die Messung erfolgte hierbei nach der Methode von Doepfner und Cerletti (Int. Arch. Allergy a. appl.

Immun. 12, 89-97 (1958)); es wurde die Dosis graphisch ermittelt, welche eine 35%ige Abschwächung (ED_{35}) der jeweiligen Schwellung bewirkt.

Die akuten Toxizitäten wurden an Ratten (Beobachtungszeit: 14 Tage) zum Teil orientierend bestimmt bzw. die LD_{50} aus dem Prozentsatz der Tiere, die nach den verschiedenen Dosen innerhalb der Beobachtungszeit verstarben, berechnet (siehe J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)).

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	ED_{35} mg/kg p.o.	LD_{50} mg/kg p.o.
A	31	> 1 000 (0 von 10 Tieren gestorben)
B	41	-
C	22	> 1 000 (3 von 10 Tieren gestorben)
D	38	> 500 (0 von 10 Tieren gestorben)
E	51	> 1 000 (0 von 10 Tieren gestorben)
F	20	-
G	43	1 840
H	34	-
I	27	-

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Zu 20 g amalgamiertem Zink (Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 786) gibt man 15 ml Wasser, 35 ml konzentrierte Salzsäure, 50 ml Toluol und 10 g Natriumsalz der 4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure (Säure: F. 109-111°C) und erhitzt 6 Stunden unter Rühren am Rückfluß, wobei nach 3 Stunden nochmals 10 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben werden. Danach saugt man von nicht umgesetztem Zink ab und extrahiert das Filtrat 3 mal mit je 10 ml Äther. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand liefert nach der Umkristallisation aus Cyclohexan/Essigester 8 g (92 % der Theorie) farblose trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure vom F. 142-144°C.

NMR-Spektrum in Deuteriochloroform:

1 olefinisches H bei 6,6 ppm /J/ = 15 Hz

1 olefinisches H bei 6,35 ppm /J/ = 15 und 6 Hz

1 CH₂ bei 3,3 ppm /J/ = 6 Hz.

Aus der in Essigester gelösten Säure fällt man durch Zugabe von Cyclohexylamin ihr Cyclohexylaminsalz, das nach der Umkristallisation aus absolutem Äthanol bei 181-182°C schmilzt.

Das mit der berechneten Menge Natriumhydrogencarbonat hergestellte Natriumsalz schmilzt bei 310-312°C.

Beispiel 2

trans-4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Herstellung analog Beispiel 1 aus 4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure (F. 105-107°C).

Schmelzpunkt der Säure: 127-128°C (aus Cyclohexan).

Ausbeute: 74 % d. Th.

Natriumsalz: F. ab 285°C unter Zersetzung.

Beispiel 3

trans-4-(2'-Brom-4-biphenylyl)-3-butensäure

Herstellung analog Beispiel 1 aus dem Morpholinsalz (F. 147-148°C) der 4-(2'-Brom-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure. Das in Aceton gefällte Cyclohexylaminsalz der trans-4-(2'-Brom-4-biphenylyl)-3-butensäure schmilzt bei 167-169°C.

Ausbeute: 75 % d. Th.

Beispiel 4

a) trans-4-(2'-Acetamido-4-biphenylyl)-3-butensäure

Herstellung analog Beispiel 1 aus dem Cyclohexylaminsalz [F. 130°C (Z)] der 4-(2'-Acetamido-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure. Die trans-4-(2'-Acetamido-4-biphenylyl)-3-butensäure schmilzt bei 152-154°C.

Ausbeute: 40 % d. Th.

b) trans-4-(2'-Amino-4-biphenylyl)-3-butensäure

44 g trans-4-(2'-Acetamido-4-biphenylyl)-3-butensäure werden in 300 ml 20%iger Kalilauge 9 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Man verdünnt dann den Reaktionsansatz mit 700 ml Wasser und säuert mit Ameisensäure schwach an. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus 60%igem Methanol umkristallisiert. Man erhält 26 g (69 % d. Th.) trans-4-(2'-Amino-4-biphenylyl)-3-butensäure vom F. 147-149°C.

Ihr Cyclohexylaminsalz schmilzt nach der Umkristallisation aus Essigester/Isopropanol bei 172-174°C.

Beispiel 5

trans-4-(4'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Herstellung analog Beispiel 1 aus dem Cyclohexylaminsalz [F. 197 - 198°C (Z)] der 4-(4'-Chlor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure. Die in 63%iger Ausbeute erhaltene trans-4-(4'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure schmilzt bei 187-188°C (aus Cyclohexan/Essigester), ihr Cyclohexylaminsalz bei 198-200°C (aus Äthanol).

Beispiel 6

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure,
cis-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure und
trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-2-butensäure

Man erhitzt 13,7 g 4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-buttersäure (F. 120-122°C) mit 41 g Pyridinhydrochlorid unter Rühren 3,5 Stunden im Ölbad von 180°C. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 400 ml Wasser und 50 ml konzentrierter Salzsäure, nimmt den ausgefallenen Niederschlag in 300 ml Äther auf, wäscht die Ätherlösung mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und gibt so viel Cyclohexylamin zu, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Die abgesaugte Fällung (12,8 g) besteht aus einem Gemisch der Cyclohexylaminsalze der trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure, der cis-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure und der trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-2-butensäure.

Zur Trennung der Säure setzt man diese aus dem Salzgemisch durch Zugabe von Salzsäure frei und kristallisiert das Rohprodukt aus 75 ml Äthylacetat um. Man erhält so in 49%iger Ausbeute trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure vom F. 142-144°C. Beim Einengen des Filtrats auf 1/3 seines Volumens erhält man nochmals in 10%iger Ausbeute die trans-Säure. Anschließend dampft man das Filtrat ein und kristallisiert den erhaltenen Rückstand aus Petroläther:Cyclohexan = 1:1 um und erhält in 5%iger Ausbeute ein Gemisch von cis- und trans-Butensäuren vom F. 68-70°C.

Dieses Gemisch besteht zu 10 % aus trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure [NMR-Spektrum in Deuteriochloroform: Signale bei 6,6 ppm ($J=15$ Hz), 6,35 ppm ($J=15$ und 6 Hz), 3,3 ppm ($J=6$ Hz) im Verhältnis 1:1:2], zu 50 % aus cis-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure [NMR-Spektrum in Deuteriochloroform: Signale bei 6,6 ppm ($J=11$ und 2 Hz), 5,9 ppm ($J=11$ und 7 Hz) und 3,4 ppm ($J=7$ und 2 Hz) im Verhältnis 1:1:2] und zu 40 % aus trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-2-butensäure [NMR-Spektrum in Deuteriochloroform: Signale bei 5,9 ppm ($J=15$ und 1 Hz), bei 7,1 ppm ($J=15$ Hz) und bei 3,6 ppm ($J=6$ und 1 Hz) im Verhältnis 1:1:2].

Beispiel 7

trans-4-(2',3'-Dichlor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Ein Gemisch von 16 g 4-(2',3'-Dichlor-4-biphenylyl)-4-hydroxybuttersäure (F. $134-135^{\circ}\text{C}$ (Z)) mit 48 g Pyridinhydrochlorid erhitzt man unter Rühren 3 Stunden in einem Kolben auf $160-170^{\circ}\text{C}$. Nach dem Abkühlen gibt man 300 ml Wasser und 30 ml konz. Salzsäure zu und nimmt den entstandenen Niederschlag in 300 ml Äther auf. Nachdem die Lösung mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet wurde, fügt man so viel Cyclohexylamin zu, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Das abgeschiedene Cyclohexylaminsalz (F. 168°C) wird abgesaugt und in Wasser suspendiert. Durch Zugabe von verdünnter Salzsäure setzt man die trans-4-(2',3'-Dichlor-4-biphenylyl)-3-butensäure frei, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Cyclohexan bei 165°C schmilzt.
Ausbeute: 75 % d. Th.

Beispiel 8

trans-4-(2'-Acetamido-4-biphenylyl)-3-butensäure

Herstellung analog Beispiel 7 aus dem Isobutylaminsalz (F. $125-126^{\circ}\text{C}$) der 4-(2'-Acetamido-4-biphenylyl)-4-hydroxybuttersäure. Die freie Säure schmilzt nach der Umkristallisation aus Essigester bei

152-154°C. Die Ausbeute beträgt 52 % d. Th.
Das Cyclohexylaminsalz schmilzt bei 168-169°C.

Beispiel 9

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Die Darstellung erfolgt durch Erhitzen von 5 g Cyclohexylaminsalz der 4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-buttersäure mit 15 g N,N-Dimethylanilin-hydrochlorid. Weitere Aufarbeitung wie im Beispiel 7 beschrieben. Die Ausbeute an oben genannter Verbindung vom F. 141-142°C beträgt 47 % d. Th.

Beispiel 10

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Die Darstellung erfolgt aus 13,8 g Cyclohexylaminsalz der 4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-buttersäure wie im Beispiel 7 beschrieben, jedoch unter Verwendung von 35 g 3-Picolin-hydrochlorid als wasserabspaltendem Mittel. Man erhält die oben genannte Verbindung vom F. 142°C in einer Ausbeute von 48 % d. Th.

Beispiel 11

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Die Darstellung erfolgt aus 6,9 g Cyclohexylaminsalz der 4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-buttersäure wie im Beispiel 7 beschrieben, jedoch unter Verwendung von 21 g N-Methyl-piperidin-hydrochlorid als wasserabspaltendem Mittel. Man erhält die oben genannte Verbindung vom F. 142°C in einer Ausbeute von 37 % d. Th.

Beispiel 12

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Ein Gemisch von 5 g γ -(2'-Fluor-4-biphenylyl)- γ -butyrolacton (F. 74-75°C) und 15 g Pyridin-hydrochlorid erhitzt man unter Rühren 2,5 Stunden auf 160°C. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und Salzsäure, nimmt den ausfallenden Niederschlag in Äther auf, wäscht die Ätherlösung mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Aus dieser Ätherlösung wird durch Zugabe von Cyclohexylamin das Cyclohexylaminsalz gefällt, das bei 176-178°C schmilzt.

Ausbeute: 4,8 g (69,6 % d.Th.).

Die daraus freigesetzte trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-buten-säure schmilzt bei 141-142°C.

Beispiel 13

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Man erhitzt ein Gemisch von 3 g 4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-buttersäureäthylester mit 12 g Pyridinhydrochlorid 2 Stunden auf 165°C und arbeitet es in derselben Weise wie in Beispiel 12 beschrieben auf. Man erhält 2,8 g (79 % d. Th.) Cyclohexylaminsalz (F. 178°C) der oben genannten Säure.

Beispiel 14

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid

Eine Lösung von 20,6 g trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-chlorid (F. 106-108°C) in 100 ml Benzol tropft man unter Rühren und weiterem Einleiten von Ammoniakgas in 300 ml Benzol, das mit Ammoniakgas gesättigt ist. Nach beendigter Zugabe setzt man das Rühren noch 15 Minuten fort, trägt dann das Reaktionsgemisch

in 500 ml Wasser ein, fügt 200 ml Essigester zu, trennt die organische Phase ab, wäscht diese zweimal mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der feste Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 12 g (62,7 % d. Th.) trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid vom F. 131°C.

Beispiel 15

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid

Man tropft unter Rühren und Kühlen zu 50 ml 30%igem wässrigem Ammoniak eine Lösung von 2,7 g trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid in 25 ml Aceton. Nach beendigter Zugabe setzt man das Rühren noch 10 Minuten fort, verdünnt mit 100 ml Wasser und saugt den gebildeten Niederschlag ab, den man aus Cyclohexan/Essigester umkristallisiert. Man erhält 1,5 g (60 % d. Th.) trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid vom F. 130-131°C.

Beispiel 16

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-methylamid

Man löst 7 g Methylamin in 300 ml Benzol und tropft unter Rühren 20,6 g trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid in 100 ml Benzol ein. Die Aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel I beschrieben.

Ausbeute: 10,5 g (51,8 % d. Th.) trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-methylamid vom F. 135°C (aus Essigester)

Beispiel 17

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-methylamid

Man tropft unter Rühren zu 50 ml einer 35%igen wässerigen Methylaminlösung eine Lösung von 2,7 g trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid in 25 ml Aceton. Nach beendigter Zugabe setzt man das Rühren noch 10 Minuten fort und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Man erhält nach der Umkristallisation aus Cyclohexan/Essigester 1,5 g (55,8 % d. Th.) trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-methylamid vom F. 135-136°C.

Beispiel 18

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-äthylamid

Darstellung analog Beispiel 17 aus trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid und wässeriger Äthylaminlösung.

Ausbeute: 70,5 % d. Th. an trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäureäthylamid vom F. 104-105°C (aus Cyclohexan).

Beispiel 19

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-isopropylamid

Darstellung analog Beispiel 17 aus trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid und wässeriger Isopropylaminlösung.

Ausbeute: 51 % d. Th. trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-isopropylamid vom F. 124-125°C (aus Cyclohexan).

Beispiel 20

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-propylamid

Darstellung analog Beispiel 17 aus trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid und wässriger Propylaminlösung.

Ausbeute: 68 % d. Th. trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-propylamid vom F. 107-109°C (aus Cyclohexan/Essigester).

Beispiel 21

trans-4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid

Darstellung analog Beispiel 15 aus trans-4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid und 30%igem wässrigem Ammoniak.

F. 136-137°C (aus 60%igem Methanol).

Ausbeute: 77 % d. Th.

Beispiel 22

trans-4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure-methylamid

Darstellung analog Beispiel 17 aus trans-4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid und wässrigem Methylamin.

F. 146-147°C (aus 70%igem Methanol).

Ausbeute: 82 % d. Th.

Beispiel 23

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure-(4-hydroxyphenyl)-amid

Man tropft zu einer Lösung von 4,4 g 4-Aminophenol in 40 ml Aceton unter Rühren eine Lösung von 5,4 g trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-

3-butensäurechlorid in 25 ml Aceton und setzt das Rühren nach beendigter Zugabe noch 2,5 Stunden bei Raumtemperatur fort, gibt dann Wasser zu und saugt den entstandenen Niederschlag ab, den man aus Äthanol/Wasser umfällt. Man erhält das oben genannte Amid vom F. $172-173^{\circ}\text{C}$ in einer Ausbeute von 6 g (87 % d.Th.).

Beispiel 24

trans-4-(4'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid

Man leitet in eine Lösung von 11 g trans-4-(4'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid in 150 ml Benzol unter Rühren und Kühlen 30 Minuten lang Ammoniakgas ein, rührt dann noch 15 Minuten lang weiter und fügt 600 ml Essigester zu. Diese Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Kohle filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält das oben genannte Amid vom F. $223-224^{\circ}\text{C}$ in einer Ausbeute von 4,6 g (45 % d. Th.).

Beispiel 25

trans-4-(4'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid

Man tropft zu 250 ml einer mit Ammoniakgas gesättigten Ätherlösung unter Rühren eine Lösung von 9 g trans-4-(4'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäurechlorid (F. $96-97^{\circ}\text{C}$) in 50 ml Äther, leitet anschließend noch 30 Minuten lang unter Rühren Ammoniakgas ein und läßt den Reaktionsansatz 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nun saugt man den gebildeten Niederschlag ab, verreibt ihn mit Wasser und kristallisiert ihn aus Äthanol um, wobei das oben genannte Amid vom F. 224°C in einer Ausbeute von 3 g (33,4 % d. Th.) erhalten wird.

Beispiel 26trans-2-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-pentensäurea) 2-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-2-methyl-oxiran

Unter Stickstoffatmosphäre gibt man in eine auf 10-15°C gehaltene Mischung von 820 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 820 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid zunächst 100,0 g (0,143 Mol) Kaliummetholat, dann die Lösung von 293,0 g (1,44 Mol) Trimethylsulfoniumjodid in 1040 ml trockenem Dimethylsulfoxid. Schließlich tropft man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 10-15°C innerhalb von etwa 1 Stunde eine Lösung von 123,0 g (0,57 Mol) 4-Acetyl-2'-fluor-biphenyl in 1040 ml trockenem Dimethylsulfoxid zu. Anschließend rührt man noch 30 Minuten nach und gießt dann den Ansatz in 15 l Eiswasser ein. Man saugt das Reaktionsprodukt ab, wäscht es mit Wasser neutral und trocknet es anfangs an der Luft, später im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxid.

Ausbeute: 123 g (44 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 49-51°C

b) 2-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-propionaldehyd

Ohne weitere Reinigung wird das 2-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-2-methyl-oxiran (123 g $\hat{=}$ 0,53 Mol) in 850 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, auf 5-10°C gekühlt und unter Einhaltung dieser Temperatur und unter Stickstoffatmosphäre mit der Lösung von 0,5 ml Bortrifluoridätherat in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt. Man rührt 30 Minuten nach, versetzt dann mit 0,9 ml trockenem Pyridin und dampft im Wasserstrahlvakuum ein. Der so erhaltene rohe 2-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-propionaldehyd (120 g $\hat{=}$ 99 % d. Th.) wird ohne weitere Reinigung unmittelbar für die Kondensation mit Malonsäure verwendet.

c) trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-pentensäure

Man löst 63,6 g (0,61 Mol) Malonsäure in 97 ml trockenem Pyridin und gfügt nach Abklingen der schwach exothermen Reaktion 123,0 g (0,54 Mol) 2-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-propionaldehyd und 5,4 ml (0,54 Mol) Piperidin zu. Dann wird bis zum Aufhören der Kohlendioxidentwicklung unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eis/konz. Salzsäure, um Pyridin und Piperidin herauszuwaschen, und extrahiert das Reaktionsprodukt mit Äther. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird zweimal aus Essigsäureäthylester/Petroläther (1:1) und einmal aus Essigsäureäthylester umkristallisiert, wonach die erhaltene trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-pentensäure bei 147-148°C schmilzt.

Ausbeute: 64,0 g (44 % d. Th.).

Durch Zugabe von Cyclohexylamin zu einer Lösung von trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-pentensäure in Aceton fällt man das entsprechende Salz vom Schmelzpunkt 181-182°C.

Beispiel 27

trans-4-(2-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-(2-Chlor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure vom Schmelzpunkt 119-121°C.

Ausbeute: 44 % d. Th.

Schmelzpunkt der freien Säure: 131-132°C (aus Benzol)

Schmelzpunkt des Cyclohexyl-

aminsalzes: 154-155°C (aus Essigsäureäthylester unter Zusatz von 5 % Methanol)

Beispiel 28

trans-4-(2',4'-Difluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Herstellung analog Beispiel 1 aus 4-(2',4'-Difluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure-cyclohexylaminsalz vom Schmelzpunkt 181-183°C.

Ausbeute: 82 % d. Th.

Schmelzpunkt der freien Säure: 171-172°C (aus Essigsäureäthylester).

NMR-Spektrum in Deuteroaceton: Signale bei 6,6 ppm (J = 15 Hz), 6,4 ppm (J = 15 und 6 Hz), 3,3 ppm (J = 6 Hz) im Verhältnis 1:1:2.

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: 166-167°C

Beispiel 29

trans-4-(2'-Chlor-4'-fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-(2'-Chlor-4'-fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure-cyclohexylaminsalz vom Schmelzpunkt 181-182°C.

Ausbeute: 78 % d. Th.

Schmelzpunkt der freien Säure: 138-139°C

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: 170-171°C

Beispiel 30

trans-4-(2'-Cyan-4-biphenylyl)-3-butensäure

Herstellung analog Beispiel 7 aus 4-(2'-Cyan-4-biphenylyl)-4-hydroxy-buttersäure-cyclohexylaminsalz vom Schmelzpunkt 167-168°C.

Ausbeute: 86 % d. Th.

Schmelzpunkt der freien Säure: 176-177°C (aus Essigsäureäthylester/
Tetrachlormethan 1:1)

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: 168-169°C (aus Essigsäure-
äthylester unter Zusatz von 10 % Methanol)

Beispiel 31

trans-4-(3'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-(3'-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure vom Schmelzpunkt 138-140°C.

Ausbeute: 21 % d. Th.

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: 176-177°C

Beispiel 32

trans-4-(3'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Herstellung analog Beispiel 1 aus 4-(3'-Chlor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure vom Schmelzpunkt 122-123°C.

Ausbeute: 38 % d. Th.

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: 165-166°C (aus Essigsäure-äthylester unter Zusatz von Äthanol).

Schmelzpunkt der freien Säure: 149-151°C

Beispiel 33

trans-4-(2,2'-Difluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-(2,2'-Difluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure-cyclohexylaminsalz vom Schmelzpunkt 159-161°C.

Ausbeute: 13 % d. Th.

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: 166-167,5°C (aus Aceton unter Verwendung von Aktivkohle).

Schmelzpunkt der freien Säure: 72-74°C (aus Essigsäureäthylester/
Petroläther)

Beispiel 34

trans-4-(2-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-(2-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure vom Schmelzpunkt 140-142°C. Ausbeute: 44 % d.Th. Schmelzpunkt der freien Säure: 127-129°C.

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: 175-176°C (aus Methanol/
Essigsäureäthylester 2:8)

Beispiel 35

trans-4-(3'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid

Man löst 30,9 g (0,09 Mol) trans-4-(3'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäureäthylester in 800 ml Methanol, das mit Ammoniak gesättigt ist, und erhitzt in einem Autoklaven bei einem Ammoniakdruck von 20 at 6 Stunden auf 100°C. Nach dem Erkalten destilliert man das Lösungsmittel ab, versetzt mit Wasser und säuert mit verdünnter Salzsäure an, worauf man mit Essigsäureäthylester erschöpfend extrahiert. Die Essigsterauszüge werden nacheinander mit gesättigter NaCl-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abermals eingedampft. Der verbleibende Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Essigsäureäthylester. Nach dem Umkristallisieren des trans-4-(3'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäureamids aus Äthanol und aus Methanol, jeweils unter Verwendung von Aktivkohle, schmilzt es bei 186-188°C. Ausbeute: 2,0 g (8 % d. Th.)

Beispiel 36

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-pentensäure

Man erhitzt 3,0 g (0,0086 Mol) Isopropylammoniumsalz der 4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-pentansäure (F. 151-152°C) mit 10,0 g Pyridin-hydrochlorid zwei Stunden auf 200°C (Badtemperatur). Nach dem Erkalten nimmt man in Wasser und Äther auf; die Ätherlösung

wird mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen. Der aus der organischen Phase erhaltene Trockenrückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert und ergibt 1,1 g trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-pentensäure. F. 146-147°C

Beispiel 37

trans-4-(2'-Nitro-4-biphenylyl)-3-butensäure

Ein Gemisch von 4,5 g (0,0148 Mol) 4-(2'-Nitro-4-biphenylyl)-4-hydroxybuttersäure (F. 113-115°C) und 13,0 g (0,113 Mol) Pyridinhydrochlorid wird zwei Stunden auf 180°C (Badtemperatur) erhitzt. Man nimmt nach dem Erkalten in Wasser und Äther auf, säuert mit Salzsäure an und extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit Äther. Der Trockenrückstand der vereinigten Ätherlösungen wird in Essigester aufgenommen und mit Cyclohexylamin versetzt. Die erhaltene Fällung wird aus Isopropanol/Essigester = 3/2 umkristallisiert und ergibt 2,9 g (51 % der Theorie) Cyclohexylaminsalz der trans-4-(2'-Nitro-4-biphenylyl)-3-butensäure vom Schmelzpunkt 151-153°C.

Beispiel 38

trans-4-(4'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-(4'-Fluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-crotonsäure (Schmp. 180-181°C).

Schmelzpunkt der Säure: 198-199°C (aus Benzol oder Äthanol)

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: 175-176°C (aus Isopropanol)

NMR-Spektrum in Deuteriochloroform: Signale bei 6,4 ppm (Multipllett) 3,15 ppm (J nicht meßbar)

Aus den Mutterlaugen wurde

cis-4-(4'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

erhalten. Ausbeute: 4,1 % d. Th.

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: 162-164°C (aus Isopropanol)

NMR-Spektrum des Cyclohexylaminsalzes in Deuterochloroform: Signale bei 6,5 ppm ($J = 12$ und 2 Hz), bei 5,95 ppm ($J = 12$ und 7 Hz) und 3,3 ppm ($J = 2$ und 7 Hz) im Verhältnis 1:1:2.

Beispiel 39

trans-4-(4'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

hergestellt analog Beispiel 26 aus (4'-Fluor-4-biphenylyl)-acetaldehyd und Malonsäure in Gegenwart von Pyridin und Piperidin.

Ausbeute: 6 % d. Th.

Schmelzpunkt der Säure $198-199^{\circ}\text{C}$ (aus Benzol)

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes $175-177^{\circ}\text{C}$ (aus Isopropanol)

Beispiel 40

trans-4-(2,2'-Difluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

hergestellt analog Beispiel 37 aus 4-(2,2'-Difluor-4-biphenylyl)-4-hydroxy-buttersäure.

Ausbeute: 13 % der Theorie.

Schmelzpunkt der freien Säure: $72-74^{\circ}\text{C}$ (aus Essigsäureäthylester/Petroläther 1:4)

Schmelzpunkt des Cyclohexylaminsalzes: $166-167,5^{\circ}\text{C}$ (aus Äthylacetat unter Zusatz von Äthanol)

Beispiel 41

trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäureäthylester

Man versetzt eine Lösung von 3,00 g (0,0117 Mol) 4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure (F. 142°C) in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zwischen -40°C und -35°C mit 1,19 g (0,0117 Mol) Triäthylamin und tropft dazu bei gleicher Temperatur 1,28 g (0,0118 Mol) Chlorameisensäure-äthylester in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran

ein. Das Gemisch wird eine weitere Stunde im Kältebad gerührt, nach dem Auftauen rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 40 bis 45°C. Man läßt über Nacht stehen, kocht eine Stunde am Rückfluß und bringt die Lösung im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen erneut eingeeengt. Man kristallisiert das Produkt aus Äthanol um und erhält 2,35 g 4-(2'-Fluor-4-biphenyl)-3-butensäureäthylester in blaßgelben Blättchen mit dem Schmelzpunkt 69,5-70,5°C (Ausbeute: 71 % der Theorie).

Die neuen Verbindungen der Formel I lassen sich zur therapeutischen Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt 50 bis 400 mg, vorzugsweise 80 bis 300 mg, die Tagesdosis 100 bis 1 000 mg.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungsformen.

Beispiel I

Tabletten mit 200 mg trans-4-(2-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	200,0 mg
Maisstärke	97,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	310,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Maisstärke wird mit einer 14%igen Lösung des Polyvinylpyrrolidons in Wasser durch Sieb 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 310 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel II

Dragées mit 300 mg trans-4-(2-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	300,0 mg
Maisstärke	70,0 mg

Gelatine	8,0 mg
Talk	18,0 mg
Magnesiumstearat	4,0 mg
	<hr/>
	400,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Maisstärke wird mit einer 10%igen wässrigen Gelatine-Lösung durch Sieb 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Talk und Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 400,0 mg

Stempel: 11 mm, gewölbt

Die Dragéekerne werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert. Dragéegewicht: 580 mg

Beispiel III

Gelatine-Kapseln mit 200 mg trans-4-(2-Fluor-4-biphenyl)-3-butensäure

Zusammensetzung:

1 Gelatine-Kapsel enthält:

Wirksubstanz	200,0 mg
Maisstärke	190,0 mg
Aerosil	6,0 mg
Magnesiumstearat	4,0 mg
	<hr/>
	400,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Substanzen werden intensiv gemischt und in Gelatine-Kapseln Größe 1 abgefüllt.

Kapselinhalt: 400 mg

Beispiel IV

Suppositorien mit 300 mg trans-4-(2-Fluor-4-biphenylyl)-3-buten-
säure

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	300,0 mg
Suppositorienmasse (z.B. Witepsol W 45)	1450,0 mg
	<hr/>
	1750,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C in leicht vorgekühlte Form gegossen.

Zäpfchengewicht: 1,75 anstelle des obenbezeichneten Wirkstoffs kann auch 4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-buttersäure in gleicher Weise eingesetzt werden.

Beispiel V

Ampullen mit 150 mg trans-4-(2-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure

Zusammensetzung:

1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
1 n-NaOH ad pH 9,0	q. s.
Dest. Wasser	ad
	3,0 ml

Herstellungsverfahren:

Die Substanz wird in Wasser suspendiert und durch Zugabe von Natronlauge in Lösung gebracht. Die Lösung wird auf pH 9 eingestellt und auf das gegebene Volumen aufgefüllt.

Sterilfiltration: Membranfilter
Abfüllung: in 3 ml-Ampullen
Sterilisation: 20 Min. bei 120°C

Beispiel VI

Suspension mit 200 mg trans-4-(2-Fluor-4-biphenyl)-3-butensäure

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	4,0	g
Diocetylnatriumsulfosuccinat (DONSS)	0,02	g
Benzoessäure	0,1	g
Natriumcyclamat	0,2	g
Aerosil	1,0	g
Polyvinylpyrrolidon	0,1	g
Glycerin	25,0	g
Grapefruit-Aroma	0,1	g
Dest. Wasser	ad	100,0 ml

Herstellungsverfahren:

In dem auf 70°C erwärmten Wasser werden nacheinander DONSS, Benzoessäure, Natriumcyclamat und Polyvinylpyrrolidon gelöst. Man gibt Glycerin und Aerosil dazu, kühlt auf Raumtemperatur ab und suspendiert mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators die feinpulverisierte Wirksubstanz. Anschließend wird aromatisiert und mit Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt.

5 ml Suspension enthalten 200 mg Wirksubstanz.

Beispiel VII

Dragées mit 200 mg trans-4-(2'-Fluor-4-biphenyl)-3-butensäure

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	200,0 mg
p-Äthoxy-acetanilid	200,0 mg
Milchzucker	75,0 mg
Maisstärke	100,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	20,0 mg
Magnesiumstearat	5,0 mg
	<hr/>
	600,0 mg

Herstellungsverfahren:

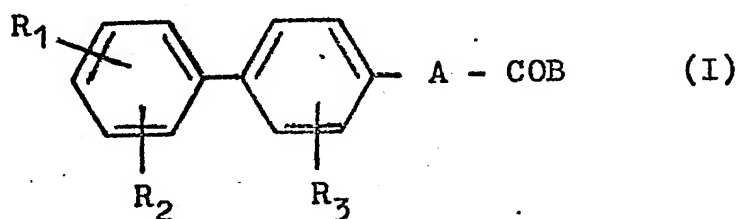
Analog Beispiel I.

Tablettengewicht: 600 mg

Stempel: 13 mm, flach

P a t e n t a n s p r ü c h e
=====

1.) Neue 4-(4-Biphenyl)-3- und 2-butensäure-Derivate der allgemeinen Formel I,



in der

R_1 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Halogenatome,

R_2 ein Halogenatom, die Nitro- oder Cyangruppe oder eine gegebenenfalls durch einen aliphatischen Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe oder ein Wasserstoffatom, falls R_3 ein Halogenatom darstellt,

A die bivalenten Reste $-C \equiv CH-CH_2-$ oder $-CH-CH=CH-$, wobei R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen darstellt, und

B die Hydroxygruppe, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen basischen Rest der allgemeinen Formel II,



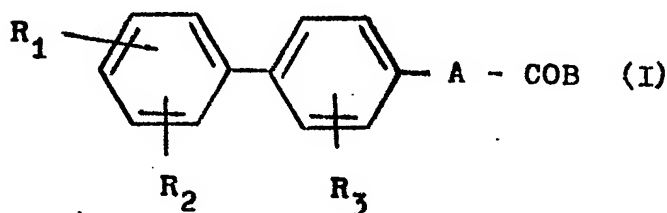
in der

R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder einer der Reste R_5 oder R_6 einen Hydroxyphenylrest und der andere dieser Reste ein Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen, falls B die Hydroxygruppe bedeutet.

- 2.) Neue 4-(4-Biphenylyl)-3-butensäure-Derivate der obigen allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chloratom oder die Aminogruppe, R_2 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, R_3 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, R_4 ein Wasserstoffatom und B die Hydroxygruppe, die Aminogruppe oder einen Alkoxyrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen, falls B die Hydroxygruppe darstellt.
- 3.) trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 4.) cis-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 5.) trans-4-(2-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 6.) trans-4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 7.) trans-4-(2-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 8.) trans-4-(2,2'-Difluor-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

- 9.) trans-4-(4'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäure und ihre physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 10.) trans-4-(2',3'-Dichlor-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 11.) trans-4-(2'-Cyan-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 12.) trans-4-(2',3'-Difluor-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 13.) trans-4-(2'-Amino-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 14.) trans-4-(2'-Fluor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid
- 15.) trans-4-(2'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid
- 16.) trans-4-(3'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäureamid
- 17.) trans-4-(3'-Chlor-4-biphenylyl)-3-butensäure und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 18.) Verfahren zur Herstellung von neuen 4-(4-Biphenylyl)-3- und 2-butensäure-Derivaten der allgemeinen Formel I,



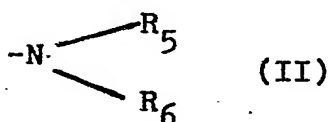
in der die Reste

R_1 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Halogenatome,

R_2 ein Halogenatom, die Nitro- oder Cyangruppe oder eine gegebenenfalls durch einen aliphatischen Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe oder ein Wasserstoffatom, falls R_3 ein Halogenatom darstellt,

A die bivalenten Reste $-C \overset{R_4}{=CH}-CH_2-$ oder $-CH-\overset{R_4}{CH}=CH-$, wobei R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen darstellt, und

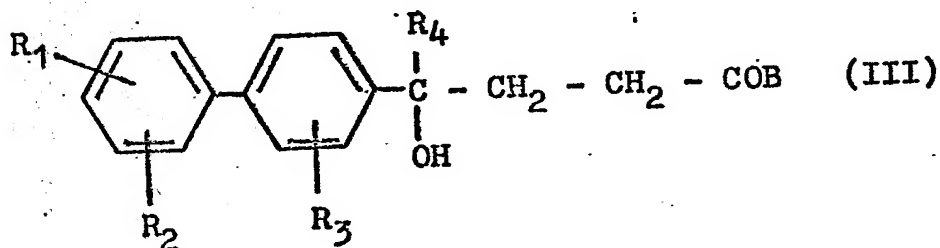
B die Hydroxygruppe, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen basischen Rest der allgemeinen Formel II,



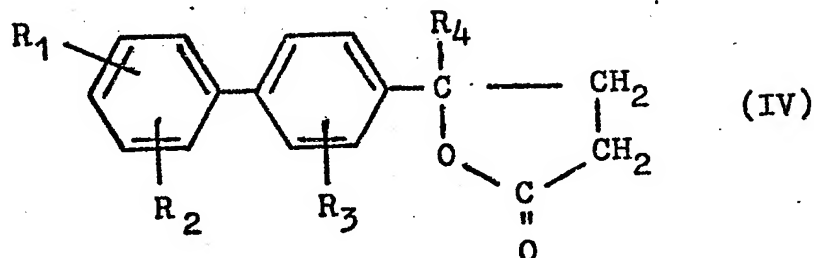
in der

R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder einer der Reste R_5 oder R_6 einen Hydroxyphenylrest und der andere dieser Reste ein Wasserstoffatom darstellen, bedeuten und von deren physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Basen, falls B die Hydroxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung der freien Säuren der allgemeinen Formel I, 4-(4-Biphenyl)-4-hydroxybuttersäuren, deren Salze, Ester oder Amide der allgemeinen Formel III,



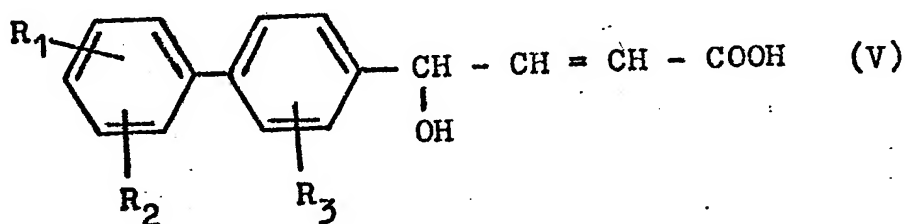
oder deren Lactone der allgemeinen Formel IV,



in denen

R_1 bis R_4 und B wie oben definiert sind, in Gegenwart von halogenwasserstoffsäuren Salzen tertiärer organischer Basen auf 140° bis 200° erhitzt werden oder

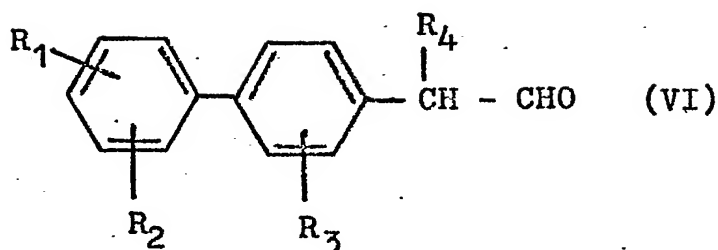
- b.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 und R_3 wie eingangs definiert sind, R_2 die oben erwähnten Bedeutungen mit Ausnahme der einer Nitro- oder Cyangruppe besitzt, A die $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe und B die Hydroxylgruppe bedeuten, Verbindungen der allgemeinen Formel V,



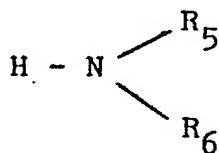
in der

R_1 und R_3 wie oben erwähnt definiert sind und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer Cyangruppe besitzt, in Gegenwart einer Säure mit Zink oder amalgamiertem Zink bei Temperaturen zwischen 50° und 150°C umgesetzt werden oder

- c.) zur Herstellung der freien Säuren der allgemeinen Formel I Aldehyde der allgemeinen Formel VI,



in der R_1 bis R_4 wie eingangs definiert sind, mit Malonsäure oder deren Estern in Gegenwart saurer oder basischer Katalysatoren kondensiert werden und die gegebenenfalls als Zwischenprodukte entstehenden Verbindungen anschließend verseift und bei höheren Temperaturen decarboxyliert werden und ein gemäß den Verfahren 1-3 erhaltenes Gemisch aus 4-(4-Biphenyl)-2- und -3-butensäuren anschließend gewünschtenfalls mittels physikalischer Methoden in die 2-Butensäuren und 3-Butensäuren der allgemeinen Formel I und gegebenenfalls gleichzeitig in die cis- und trans-Isomeren dieser Säuren aufgetrennt wird und/oder erhaltene Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Hydroxygruppe ist, gewünschtenfalls in Verbindungen der allgemeinen Formel I übergeführt werden, in der B eine Alkoxygruppe darstellt und/oder Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B eine Hydroxygruppe oder eine Alkoxygruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel VII,



in entsprechende Amide umgewandelt werden und/oder gewünschtenfalls Säuren der allgemeinen Formel I mit anorganischen oder organischen Basen in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt werden.

- 19.) Verfahren gemäß Anspruch 18b, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart von Salzsäure durchgeführt wird.
- 20.) Verfahren gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzungen in einem inerten Lösungsmittel erfolgen.
- 21.) Verfahren gemäß Anspruch 18c, dadurch gekennzeichnet, daß die Kondensation eines Aldehyds der allgemeinen Formel VI mit Malonsäure in Gegenwart von Pyridin und starken Alkalien bei höheren Temperaturen durchgeführt wird.
- 22.) Verfahren gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung unter Schutzgasen erfolgt.
- 23.) Verfahren gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Auftrennung in die 2- und 3-Butensäuren der allgemeinen Formel I und in deren cis- und trans-Isomere durch fraktionierte Kristallisation erfolgt.
- 24.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 18, in der der Rest R_2 die freie Aminogruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der Rest R_2 eine Acylaminogruppe darstellt, einer alkalischen Hydrolyse unterworfen wird.
- 25.) Arzneimittelzubereitungen, gekennzeichnet durch den Gehalt an einem oder an mehreren Wirkstoffen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 neben den üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
- 26.) Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere Wirkstoffe der allgemeinen Formel I zusammen mit Hilfs- und Trägerstoffen zu den üblichen Zubereitungsformen verarbeitet werden.